

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-104646
(43)Date of publication of application : 23.04.1996

(51)Int.Cl. A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 7/00
A61K 7/48

(21)Application number : 05-314234 (71)Applicant : NOEVIR CO LTD
(22)Date of filing : 18.11.1993 (72)Inventor : YOSHIOKA MEGUMI
IWAMOTO ATSUIIRO
MASAKI HITOSHI

(54) TYROSINASE BIOSYNTHESIS INHIBITOR AND SKIN-BEAUTIFYING AGENT MIXED WITH THE SAME

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a tyrosinase biosynthesis inhibitor effective with a small amount and a skin-beautifying agent having excellently beautifying effect, safety and stability, containing the tyrosinase biosynthesis inhibitor.

CONSTITUTION: This tyrosinase biosynthesis inhibitor contains one or more extracts of *Polygonum cuspidatum*, *Reynoutria Japonica* Houtt, *Artemiseaca pillaris*, *Achillea millefolium*, *Eupatorim fortunei*, *Tilia platyphyllos*, *Tilia cordata* and *Tilia europaea*. This skin-beautifying agent contains the tyrosinase biosynthesis inhibitor. The tyrosinase biosynthesis inhibitor effectively suppresses biosynthesis of tyrosinase in skin and effectively controls melanism from tyrosine.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 07.08.2000
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number] 3660692
[Date of registration] 25.03.2005
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-104646

(43)公開日 平成8年(1996)4月23日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 35/78

識別記号 庁内整理番号

ADA C 8217-4C

F I

技術表示箇所

AED W 8217-4C

7/00

X

K

7/48

審査請求 未請求 請求項の数5 FD (全7頁)

(21)出願番号

特願平5-314234

(22)出願日

平成5年(1993)11月18日

(71)出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地
の1

(72)発明者 吉岡 恵

滋賀県八日市東沖野3-10-6

(72)発明者 岩本 敦弘

滋賀県八日市市守山町885-4

(72)発明者 正木 仁

滋賀県八日市市妙法寺町774-13

(74)代理人 竹井 増美

(54)【発明の名称】 チロシナーゼ生合成阻害剤及びこれを配合して成る美白剤

(57)【要約】

【目的】 少量で有効なチロシナーゼ生合成阻害剤、及びこれを配合して、美白効果、安全性及び安定性に優れる美白剤を得る。

【構成】 イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.), カワラヨモギ (Artemisia capillaris), セイヨウノコギリソウ (Achillea millefolium), フジバカマ (Eupatorium fortunei), ナツボダイジュ (Tilia platyphyllos), フユボダイジュ (Tilia cordata), セイヨウシナノキ (Tilia europaea) の抽出物の1種又は2種以上を配合してチロシナーゼ生合成阻害剤を得、またこれを配合して美白剤とする。皮膚内におけるチロシナーゼの生合成を良好に阻害し、それによりチロシンからのメラニン色素の生成を有効に抑制する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.), カワラヨモギ (Artemisia capillaris), セイヨウノコギリソウ (Achillea millefolium), フジバカマ (Eupatorium fortunei), ナツボダイジュ (Tilia platyphyllos), フユボダイジュ (Tilia cordata), セイヨウシナノキ (Tilia europaea) の抽出物の1種又は2種以上を配合することを特徴とする、チロシナーゼ生合成阻害剤。

【請求項2】 イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.), カワラヨモギ (Artemisia capillaris), セイヨウノコギリソウ (Achillea millefolium), フジバカマ (Eupatorium fortunei), ナツボダイジュ (Tilia platyphyllos), フユボダイジュ (Tilia cordata), セイヨウシナノキ (Tilia europaea) の抽出物の1種又は2種以上を、チロシナーゼ生合成阻害剤として配合することを特徴とする、美白剤。

【請求項3】 イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.) のヘキサン、酢酸エチル、又は水による抽出物、及び／又はカワラヨモギ (Artemisia capillaris) の酢酸エチル又はアセトン抽出物を配合することを特徴とする、チロシナーゼ生合成阻害剤。

【請求項4】 イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.) のヘキサン、酢酸エチル、又は水による抽出物、及び／又はカワラヨモギ (Artemisia capillaris) の酢酸エチル又はアセトン抽出物を、チロシナーゼ生合成阻害剤として配合することを特徴とする、美白剤。

【請求項5】 美白剤が美白化粧料であることを特徴とする、請求項2又は請求項4に記載の美白剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、特定の植物抽出物を配合して成る、効果に優れ、且つ安全性及び安定性の高いチロシナーゼ生合成阻害剤、及びこれを配合して成る美白剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来より、皮膚の色黒、シミ、ソバカス等を改善する上で、美白化粧料は非常に関心の深いものであり、これらにおいては、アスコルビン酸、グルタチオン、コロイドヨウ素等が有効成分として配合されてきた。

【0003】 また、種々の薬用植物抽出物や、植物由来の没食子酸、ケラニン等を用いた例もある。さらに、コウジ酸やグルコピラノシド誘導体であるアルブチンといった美白成分も最近使用されている。かかる美白成分の中には、チロシナーゼ活性を阻害し、チロシンからドーパ～ドーパキノン～ドーパクロムの生成を阻害することにより、メラニン色素の生成を抑制して美白作用を発揮するものがあることが明らかになってきた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、アスコルビン酸は酸化されやすく不安定であり、グルタチオンやコロイドヨウ素は、特有の異臭や沈殿が生じるという欠点を有する。

【0005】 また、従来の薬用植物抽出物は効果が今一つ不十分であったり、品質が一定しないといった問題点があった。さらに、コウジ酸等においても、その安定性の維持等に配慮しなければならなかった。その他にも、連用により副作用の発生するものもあった。さらに、チロシナーゼ活性阻害作用を有する物質を美白剤として用いる場合も、阻害活性は十分ではなく、効果を期待するにはかなりの量を配合しなければならない場合が多かった。

【0006】 本発明は、かかる課題を解決すべく、チロシナーゼが皮膚組織内にて生合成されるのを阻害して、チロシナーゼ量そのものを減少させることにより、優れた美白作用を示すチロシナーゼ生合成阻害剤を提供し、効果に優れ、且つ安定性及び安全性の高い美白剤として応用することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 チロシナーゼ生合成阻害剤としては、なるべく少量の配合で優れた効果を発揮することのできるものが望ましい。また、安全性上好ましくない副作用を有さず、美白剤製剤中に配合したとき、失活することなく、系の安定性に影響を及ぼさないものでなければならない。かかるチロシナーゼ生合成阻害作用を有する物質のスクリーニングを行ったところ、われわれは、特定の植物の抽出物中にきわめて優れたチロシナーゼ生合成阻害活性を見い出した。

【0008】 すなわち本発明においては、イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.), カワラヨモギ (Artemisia capillaris), セイヨウノコギリソウ (Achillea millefolium), フジバカマ (Eupatorium fortunei), ナツボダイジュ (Tilia platyphyllos), フユボダイジュ (Tilia cordata), セイヨウシナノキ (Tilia europaea) の抽出物の1種又は2種以上をチロシナーゼ生合成阻害剤として用いる。これらの抽出物においては、皮膚刺激性、接触感作性といった皮膚への悪影響もなく、また美白剤に配合したときも、チロシナーゼ生合成阻害活性の不活化は起こらず、品質も安定していた。さらに、美白剤自体の安定性にも影響を及ぼさなかった。

【0009】 本発明において使用する上記植物の抽出物は、一般的には乾燥或いは生植物を細切したもの10～30部に、エタノール、酢酸エチル、アセトン、ヘキサン等の有機溶媒もしくはこれらの有機溶媒の混合物、又は水と上記有機溶媒との混合物あるいは水100部を加えて、室温にて約1週間攪拌しながら抽出を行った後、ろ過して、ろ液を採取して得る。アセトンやヘキサンな

どの揮発性溶媒を用いた場合には、溶媒を留去し、残留物を乾燥して得ることもできる。イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.) についてはヘキサン、酢酸エチル又は水による抽出物が、またカワラヨモギ (Artemisia capillaris) については、酢酸エチル又はアセトン抽出物が特に高い活性を示した。

【0010】本発明において、上記植物抽出物より成るチロシナーゼ生合成阻害剤の美白剤への配合量は0.01～20重量%が適当である。配合量が0.001重量%以下であると十分な美白効果が得られないが、美白作用がかなり強いため、あまり多量に配合する必要もなく、20重量%を超えると美白剤の安定性等に影響を及ぼすこともある。

【0011】本発明においては、上記のチロシナーゼ生合成阻害剤を配合して美白剤を提供し得るが、美白剤としては、ローション、乳剤、クリーム、軟膏等の形態とすることができます。またさらに、柔軟性化粧水、收敛性化粧水、洗浄用化粧水等の化粧水類、エモリエントクリーム、モイスチュアクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、メイクアップクリーム等のクリーム類、エモリエント乳液、モイスチュア乳液、ナリシング乳液、クレンジング乳液等の乳液類、ゼリー状パック、ピールオフパック、粉末状パック等のパック類、及び洗顔料類といった種々の製剤形態の美白化粧料としても提供することができる。

【0012】

【作用】本発明に係るチロシナーゼ生合成阻害剤の作用について評価を行った。評価は次のようにして行った。

【0013】まず、乾燥した各植物細片10gを50重量%エタノール100ml中に入れ、室温で1週間抽出を行った。この植物抽出物を精製水にて100倍希釈して試料溶液を調製した。次に、この試料溶液を終濃度500μg/m1となるようにマウス由来のメラノーマ細胞系に添加して3日間培養した後、細胞中のチロシナーゼ活性を測定した。培養は細胞数50,000程度から行った。

【0014】細胞中のチロシナーゼ活性は、1/15M

リン酸緩衝液 (pH 6.8) 2mlに1.0重量%ドーパ水溶液0.5ml及び培養細胞液0.5mlを混合し、37℃にて1時間インキュベートして酵素反応を行わせた後、405nmにおける吸光度 (As) により測定した。対照として、試料溶液の代わりに0.5重量%エタノールを同様に添加して培養した細胞液を用いた系において同様に酵素反応を行わせ、その場合における吸光度 (Ab) を測定した。チロシナーゼ生合成阻害率は、数1により求めた。

【数1】

$$\text{チロシナーゼ生合成阻害率 (\%)} = \frac{As}{Ab} \times 100$$

【0015】また、イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.) についてはヘキサン、酢酸エチル又は精製水によりそれぞれ抽出し、ヘキサン抽出物についてはヘキサンを留去し、残留物をエタノールに溶解した。カワラヨモギ (Artemisia capillaris) についても、酢酸エチル又はアセトンによりそれぞれ抽出し、アセトン抽出物についてはアセトンを留去後、残留物をエタノールに溶解した。これらを精製水にて100倍希釈して試料溶液とし、上記の方法によりチロシナーゼ生合成阻害率を測定した。この際、ヘキサン抽出物については1.0重量%エタノール、酢酸エチル抽出物については1.0重量%酢酸エチル、精製水抽出物については精製水を対照とした。

【0016】測定結果を表1に示した。表1より明らかなように、本発明で使用する植物抽出物は、いずれも有意に高いチロシナーゼ生合成阻害率を示していた。中でも、イタドリ (Polygonum cuspidatum, Reynoutria japonica Houtt.) についてはヘキサン、酢酸エチル、精製水による抽出物において、またカワラヨモギ (Artemisia capillaris) については、酢酸エチル及びアセトンによる抽出物において阻害率が特に高かった。従って、これらの植物抽出物により、チロシンからメラニンが生成されるのを抑制し、有効な美白効果を発揮させることができる。

【表1】

植 物	抽 出 溶 媒	チロシナーゼ生合成	
		阻害率(%)	
イタドリ	50重量%エタノール	40.9	
	ヘキサン	89.3	
	酢酸エチル	62.2	
	精製水	92.7	
カワラヨモギ	50重量%エタノール	43.1	
	酢酸エチル	79.5	
	アセトン	79.0	
セイヨウ ノコギリソウ	50重量%エタノール	45.9	
フジバカマ	50重量%エタノール	56.3	
ナツボダイジュ	50重量%エタノール	38.0	
フユボダイジュ	50重量%エタノール	41.5	
セイヨウシナノキ	50重量%エタノール	31.4	

【0017】

【実施例】次に、本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。

【0018】実施例1～実施例4は、本発明に係る美白クリームである。処方を表2に示す。表2中、(1)～(7)を75℃に加熱溶解し、これに75℃に加熱溶解した(10)～(13)を加えて乳化し、冷却して50℃にて(8)、(9)*

20*を添加し、さらに冷却して美白クリームとする。その際、(9)の植物抽出物のうち、ヘキサン抽出物及び酢酸エチル抽出物については、溶媒を留去した後、残留物をエタノールに溶解又は分散させて用いた。また、植物抽出物をアスコルビン酸に代替し、(13)の一部に溶解して乳化後に添加したものと比較例1とした。

【表2】

成 分	実施例(重合%)			
	1	2	3	4
1 ステアリン酸	1.00	1.00	1.00	1.00
2 ステアリルアルコール	4.00	4.00	4.00	4.00
3 モノステアリン酸グリセリン	3.00	3.00	3.00	3.00
4 硬化ヒマシ油	7.00	7.00	7.00	7.00
5 流動パラフィン	10.00	10.00	10.00	10.00
6 サフラン油	2.00	2.00	2.00	2.00
7 セスキオレイン酸ソルビタン	1.00	1.00	1.00	1.00
8 香料	0.50	0.50	0.50	0.50
9 イタドリ	エタノール抽出物	5.00	-	-
	ヘキサン抽出物	-	5.00	-
	酢酸エチル抽出物	-	-	5.00
	精製水抽出物	-	-	5.00
10 水酸化ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05
11 カルボキシビニルポリマー	0.10	0.10	0.10	0.10
12 パラオキシ安息香酸メチル	0.10	0.10	0.10	0.10
13 精製水	66.25	66.25	66.25	66.25
全 量	100.00			

【0019】実施例5～実施例7は、本発明に係る美白50用乳剤型軟膏である。処方を表3に示す。表3中、(1)

～(4)の油相成分を混合、溶解して均一とし、75℃に加熱したものを、(5)を(7)に溶解して75℃に加熱したところに加えて乳化し、冷却後50℃にて(6)を添加、混合する。この場合も、(6)の植物抽出物のうち、酢酸エチル及びアセトン抽出物については溶媒を留去し、エ*

*タノールに溶解又は分散させて用いた。また、植物抽出物をアスコルビン酸に代替して、(7)の一部に溶解して乳化後に添加したものを比較例2とした。

【表3】

成 分	実施例(重量%)		
	5	6	7
1 白色ワセリン	25.0	25.0	25.0
2 ステアリルアルコール	25.0	25.0	25.0
3 プロピレングリコール	12.0	12.0	12.0
4 ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5
5 パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1
6 カワラヨモギ	エタノール抽出物 酢酸エチル抽出物 アセトン抽出物	5.0 - - 5.0 - 5.0	- - - - -
7 精製水	31.4	31.4	31.4
全 量	100.0		

【0020】実施例8及び実施例9は、本発明に係る美白乳液である。処方を表4に示す。表4中、(1)～(6)を75℃に加熱溶解し、これに75℃に加熱溶解した(9)～(13)を添加して乳化し、冷却して50℃にて(7), (8)を添加し、さらに冷却して美白乳液とする。この場合、※

※(8)の植物抽出物はエタノールによる抽出物を用いた。また、これをアスコルビン酸に代替し、(13)の一部に溶解して乳化後に添加したものを比較例3とした。

【表4】

成 分	配合量(重量%)	
	実施例8	実施例9
1 ステアリン酸	0.50	0.50
2 セタノール	1.50	1.50
3 モノステアリン酸グリセリン	2.00	2.00
4 流動パラフィン	5.00	5.00
5 ホホバ油	1.00	1.00
6 セスキオレイン酸ソルビタン	0.50	0.50
7 香料	0.10	0.10
8 セイヨウノコギリソウ抽出物	2.00	-
フジバカマ抽出物	-	2.00
9 1,3-ブチレングリコール	5.00	5.00
10 水酸化ナトリウム	0.02	0.02
11 ピロリドンカルボン酸ナトリウム	0.10	0.10
12 パラオキシ安息香酸メチル	0.10	0.10
13 精製水	82.18	82.18
全 量	100.00	

【0021】実施例10は、本発明に係る美白ローションである。処方を表5に示す。表5中、(1)～(12)の各

成分を混合、溶解して均一化する。この場合も、(6)～(8)の植物抽出物はエタノールによる抽出物を用いた。

また、(6)～(8)をアスコルビン酸3.0重量%に代替し *【表5】
たものを比較例4とした。

*

成 分	実施例10(重量%)
1 ポリオキシエチレン(20) ソルビタンモノラウレート	1.0
2 1,3-ブチレングリコール	3.0
3 ソルビトール	2.0
4 ピロリドンカルボン酸 ナトリウム	3.0
5 エタノール	5.0
6 ナツボダイジュ抽出物	1.0
7 フユボダイジュ抽出物	1.0
8 セイヨウシナノキ抽出物	1.0
9 パラオキシ安息香酸メチル	0.1
10 カルボキシビニルポリマー 1.0重量%水溶液	2.0
11 香料	0.2
12 稠製水	80.7
全 量	100.0

【0022】上記の実施例及び比較例について、使用試験を行って美白効果を評価した。使用試験は、シミ、ソバカスの気になる30～40才の女性パネラー20名ずつを1群とし、各群について実施例及び比較例の各試料をブラインドにて使用させて行った。毎日朝と夜の2回、洗顔後に試料の適量を顔面に塗布させ、2月間使用を継続させた。美白効果は、使用試験終了後の顔面のシミ、ソバカスの状態を観察して評価した。結果を表6に示す。

【表6】

評価 試料	改善	やや改善	変化なし
実施例1	11	9	0
実施例2	18	2	0
実施例3	16	4	0
実施例4	20	0	0
比較例1	0	10	10
実施例5	12	8	0
実施例6	15	5	0
実施例7	14	6	0
比較例2	0	8	12
実施例8	10	10	0
実施例9	13	7	0
比較例3	0	5	15
実施例10	11	9	0
比較例4	0	8	14

【0023】表6において、実施例を使用した群では、パネラーの50%以上においてシミ、ソバカスの明らかな改善を認めており、残りのパネラーにおいても改善傾向が認められた。シミ、ソバカスの改善における有効率はいずれの実施例についても100%であった。特に、
50 チロシナーゼ生合成阻害率の高い抽出物を配合した実施

例2～実施例4、実施例6及び実施例7使用群では、シミ、ソバカスが明らかに改善されたパネラーの割合が高く、実施例4においては全員について明らかな改善を認めていた。これに対し、各比較例使用群では、アスコルビン酸の安定性が悪いことも影響し、良くても50%のパネラーにおいて改善傾向を認めたにとどまった。

【0024】さらに、上記の使用試験期間において、いずれの実施例を使用した群においても、痛み、かゆみ等の皮膚刺激やアレルギー反応等の皮膚障害を訴えたパネ

ラーはいなかった。また、配合成分の沈降、変質等の美白剤の品質の低下もみられなかった。

【0025】

【発明の効果】以上のように、本発明により、少量の添加で有効にチロシナーゼの生合成を阻害し得るチロシナーゼ生合成阻害剤を得ることができ、これを配合することにより、優れた美白効果を示し、且つ安定性及び安全性も良好な美白剤を提供することができた。